

Կ Ա Ր Ծ Ի Ք

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝ ք.գ.դ. Սլավիկ Արշակի Դադայանի

Լիանա Արթուրի Հայրիյանի

«Պրոպարգիլզիցին և ալիզիցին ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների էնանտիոմերապես հարստացված չհագեցած ածանցյալների սինթեզ» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ՝ ներկայացված Բ. 00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Խնդրի արդիականությունը: Ատենախոսական թեզը նվիրված է բնական քիրալային մետաբոլիտների օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների չհագեցած կապերով նմանակների սինթեզի բնագավառին, որոնք վերջին տասնամյակների ընթացքում լայն հետաքրքրություն են առաջացրել դեղագործության, բժշկագիտության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառների մասնագետների շրջանում: Մասնավորապես, վերջին տասնամյակների ընթացքում ի հայտ են եկել բազմաթիվ հակավիրուսային, հակահիպերտենզիվ, հակաքաղցկեղային սինթետիկ դեղապրեպարատներ, որոնց դեղաբանորեն ակտիվ բաղադրամասը ոչ սպիտակուցային ամինաթթու է, կամ դրանից ստացված պեպտիդ: Այդպիսի բաղադրամասերը սովորաբար ստացվում են նպատակառոտված ստերեոսելեկտիվ սինթեզի մեթոդներով:

Այդ տեսակետից առավել մեծ ուշադրության են արժանացել ոչ սպիտակուցային α-ամինաթթուները, քանզի, օրինակ պեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկների մեջ դրանք սպիտակուցային ամինաթթուների փոխարեն օգտագործելիս, նպաստում են ինչպես դեղի թերապևտիկ հատկության բարելավմանը, այնպես էլ՝ դրա ազդեցության երկարացմանը: Հետևապես, վերը նշված բնագավառները մեծ հետաքրքրություն են ցուցաբերում նմանօրինակ միացությունների արդյունավետ և ստերեոսելեկտիվ սինթեզի մեթոդների նկատմամբ, քանզի միայն այդ մեթոդներով է հնարավոր ստանալ էնանտիոմերային բարձր մաքրությամբ օպտիկապես ակտիվ նյութեր: Որպես կանոն, սովորական քիմիական սինթեզի մեթոդներով հաճախ ստացվում են ռացեմատ արգասիքներ, որոնցում ակտիվ ազլիկոնի անտիպոդը ունենում է բացասական ազդեցություն, կամ էլ լավագույն դեպքում՝ մնում է չեզոք:

Աշխատանքի նպատակը: Ատենախոսը հիմք ընդունելով գլիցինի, ալանինի, դեհիդրոալանինի, պրոպարգիլզիցինի և պրովին ամինաթթվի հիման վրա կառուցված

քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքով Ni^{2+} կոմպլեքսներով մշակված մեթոդները, նպատակ է դրել մշակել գրականության մեջ չնկարագրված, օպտիկապես ակտիվ և չհազեցած կապեր (այդ թվում՝ եռակի) պարունակող մի շարք նոր ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ՝ կիրառելով նաև Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիան:

Աշխատանքի գիտական նորույթը:

- Կիրառելով α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար նախկինում մշակված մեթոդաբանությունը, ատենախոսի կողմից Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաներով, առաջին անգամ մշակվել են չհազեցած ռադիկալներով տեղակալված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային նոր (S)- α -ամինաթթուների բարձր արդյունավետ սինթեզի ($\geq 98\%$) մեթոդներ:

- Արդյունքում, անջատվել են գրականության մեջ չնկարագրված, էնանտիոմերապես մաքուր և կողմնային շղթայում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող 28 նոր (S)- α -և բիս-ամինաթթուներ:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը:

- Ատենախոսի կողմից ասիմետրիկ սինթեզի մշակված մեթոդները հնարավորություն են տալիս միննույն ելային քիրալային սինտոնների կիրառմամբ ստանալ բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ և չհազեցած կապեր պարունակող օպտիկապես ակտիվ լայն սպեկտրի ամինաթթուներ: Շատ կարևոր է նաև այն հանգամանքը, որ օգտագործված ելային քիրալային ռեագենտները սինթեզի յուրաքանչյուր ցիկլից հետո վերականգնվում են իրենց նախնական օպտիկական հատկությունների պահպանմամբ: Դա հնարավորություն է ընձեռում դրանք բազմակի անգամ օգտագործել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:
- Սինթեզված օպտիկապես ակտիվ 28 նոր ամինաթթուներն ապագայում կարող են կիրառություն գտնել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների և այլ դեղապատրաստուկների արտադրությունում:
- Սինթեզված ամինաթթուներից որոշները կարող են հանդես գալ որպես ալդոլազ և ռեդուկտազ ֆերմենտների ինհիբիտորներ, իսկ որոշները՝ կոլագենազ ֆերմենտների ինհիբիտորներ:
- Հետազոտության արդյունքում անջատված պոտենցյալ կենսաբանորեն ակտիվ ոչ

սպիտակուցային նոր ամինաթթուները հետազայում կարող են կիրառություն գտնել նաև դեղագործության, կենսատեխնոլոգիայի և կենսաքիմիայի բնագավառներում:

Աշխատանքի հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է 7 գիտական հոդվածների (6-ը 1.5-3.0 Ա.Գ. ունեցող գիտական ամսագրերում), 1-ը՝ առանց համահեղինակների և 5 միջազգային գիտական կոնֆերանսների թեզիսներում: Այն շարադրված է հայերենով՝ 145 համակարգչային շարվածքի վրա և կազմված է ներածություն, գրական ակնարկ, փորձնական մաս և, արդյունքների քննարկում գլուխներից, եզրակացություններից և դիտարկված գրականության ցանկից (166 հղում): Պարունակում է 16 աղյուսակ, 26 սխեմա և 18 նկար:

Այսպիսով, Լիանա Արթուրի Հայրիյանի կողմից կատարված հետազոտությունները հիմք կարող են հանդիսանալ հետազայում նոր և արդյունավետ սինթետիկ դեղապատրաստուկների, որոշ ֆերմենտների նոր ինհիբիտորների փնտրման և պատրաստման համար ու կարող են հետազայում կիրառվել զանազան հիվանդությունների բուժման գործընթացներում:

Ատենախոսի կողմից սինթեզված չհագեցած կապերով բոլոր նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների, ինչպես նաև դրանց միջանկյալ քիրալային կոմպլեքսների ֆիզիկաքիմիական և քիրա-օպտիկական տվյալների հավաստելիությունը հաստատված է ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ԲԱՀՔ, ՄՄՌ՝H, պոլյարիմետրիկ չափումներ՝ α_D^{20} , $T_{\text{հալ}}$ և այլն):

Ատենախոսության մեջ և սեղմագրում ձևակերպված դրույթները, եզրակացությունները և դրանց հիման վրա հրապարակված հոդվածները նյութի ընդգրկման ամբողջականությամբ համապատասխանում են ատենախոսության նպատակներին և խնդիրներին:

Այնուամենայնիվ, ատենախոսի աշխատանքի վերաբերյալ ունեմ որոշ հարցադրումներ, որոնք չեն կարող նսեմացնել կատարված բարձորակ աշխատանքի արժանիքները, սակայն ակնկալում եմ դրանց առավել հստակ բացատրությունը: Դրանք են.

1. Ինչու՞ էլային քիրալային սինտոնների (ամինաթթվային կոմպլեքսների ստացում) սինթեզի ռեակցիաներում չեն օգտագործվել գրականության մեջ առավել հայտնի 2-CBPB քիրալային ռեագենտները ($SS/S,R \geq 98.5\%$):

2. Ի՞նչ նկատառումներից էլնելով Գլայգերի քրոս-համակցման ռեակցիայում որպես կատալիզատորներ չեն հետազոտվել AgCl կամ AuCl միացությունները և եթե հնարավոր է, մի փոքր պարզաբանեք, ո՞րն է կատալիզատորի ազդեցության մեխանիզմը այդ ռեակցիայում:

3. Հայտնի է, որ ամինաթթուներից շատերն օժտված են կենսաբանական ակտիվությամբ, մասնավորապես, հակաքաղցքեղային ակտիվությամբ: Արդյո՞ք համեմատվել են սինթեզված ամինաթթուների ակտիվությունը որևէ ստանդարտ պրեպարատի հետ:

4. Ատենախոսության մեջ ներկայացված են ֆտոր պարունակող նոր սինթեզված մեծաթիվ ածանցյալներ, որոնք համաձայն գրական տվյալների ունեն բավական բարձր թունայնություն: Ո՞րն է այդ դեպքում նման միացությունների սինթեզի նպատակը:

Եզրակացություն:

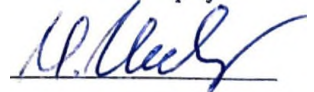
Չնայած ներկայացված հարցադրումներին, համարում եմ, որ Լ. Ա. Հայրիյանի ատենախոսական աշխատանքն ավարտուն գիտական ուսումնասիրություն է, իր արդիականությամբ, գիտական նորոյթով, տեսական և գործնական նշանակությամբ միանգամայն համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից “ՀՀ գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի” 6 և 7 կետերի՝ թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ ատենախոսն արժանի է քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը Բ.00.10 - «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ:

ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ-ի

Հալենային և նոր հալենային դեղապատրաստուկների

լաբ-ի վարիչ, ք.գ.դ., դոցենտ

Ս. Ա. Դադայան



Հաստատում եմ՝

պաշտոնական ընդդիմախոս, ք.գ.դ. Ս. Ա. Դադայանի ստորագրությունը՝
ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ-ի իզոլյուցիայի քարտուղար, կ.գ.թ.

Քոլոյան Հ. Օ.

